

(第40回未来医学研究会大会<特集II>) フロントランナー報告 音響力学的療法によるがん治療

著者名	岡本 淳, 村垣 善浩, 正宗 賢, 伊関 洋, 小西 良幸, 堀瀬 友貴, 清水 京子, 糸井 隆夫, 祖父尼 淳, 梅村 晋一郎, 吉澤 晋, 高木 亨, 岡本 芳晴, 玉野 聡, 植山 剛, 竹前 和久
雑誌名	未来医学
号	31
ページ	73-78
発行年	2018-02-15
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031872

フロントランナー報告

音響力学的療法によるがん治療

¹東京女子医科大学先端生命医科学研究所、²東京女子医科大学消化器内科、
³東京医科大学消化器内科、⁴東北大学大学院工学系研究科、⁵鳥取大学獣医学部、
⁶株式会社日立製作所、⁷株式会社デンソー、⁸興和株式会社

岡本 淳¹、村垣 善浩¹、正宗 賢¹、伊関 洋¹、小西 良幸¹、
堀瀬 友貴¹、清水 京子²、糸井 隆夫³、祖父尼 淳³、
梅村 晋一郎⁴、吉澤 晋⁴、高木 亨⁴、岡本 芳晴⁵、玉野 聡⁶、
植山 剛⁷、竹前 和久⁸

Jun Okamoto¹, Yoshihiro Muragaki¹, Ken Masamune¹, Hiroshi Iseki¹, Yoshiyuki Konishi¹, Yuki Horise¹,
Kyoko Shimizu², Takao Itoi³, Atsushi Sofuni³, Shinichiro Umemura⁴, Shin Yoshizawa⁴,
Yoshiharu Okamoto⁵, Satoshi Tamano⁶, Tsuyoshi Ueyama⁷, Kazuhisa Takemae⁸



1. 音響力学的療法 (SDT) と 高密度集束超音波 (HIFU) の 関係

音響力学的療法 (sonodynamic therapy : SDT) は、がん細胞に取り込ませた音響感受性物質に体外から超音波を照射し、その相互作用として発生する殺細胞効果によってがんを治療する方法である(図1)。一方、高密度集束超音波 (high-intensity focused ultrasound : HIFU) 治療では、治療装置

に取り付けられた多数の超音波発信源(トランスデューサー)から多数の超音波を体内目的部位の1点に集束させ、体外から組織の焼灼を行う。HIFU 治療単体は、欧州を中心に前立腺肥大、子宮筋腫、子宮腺筋症、転移性・原発性骨腫瘍、変形性関節症、本態性振戦、パーキンソン病、神経障害性疼痛、前立腺がんで薬事承認されており、日本でも前立腺肥大、子宮筋腫、骨転移の疼痛緩和において承認されている。さらに臨床研究では、乳がん¹⁾、膵がん^{2,4)}、肝がん^{5,7)}、腎がん⁶⁾等の実



図1

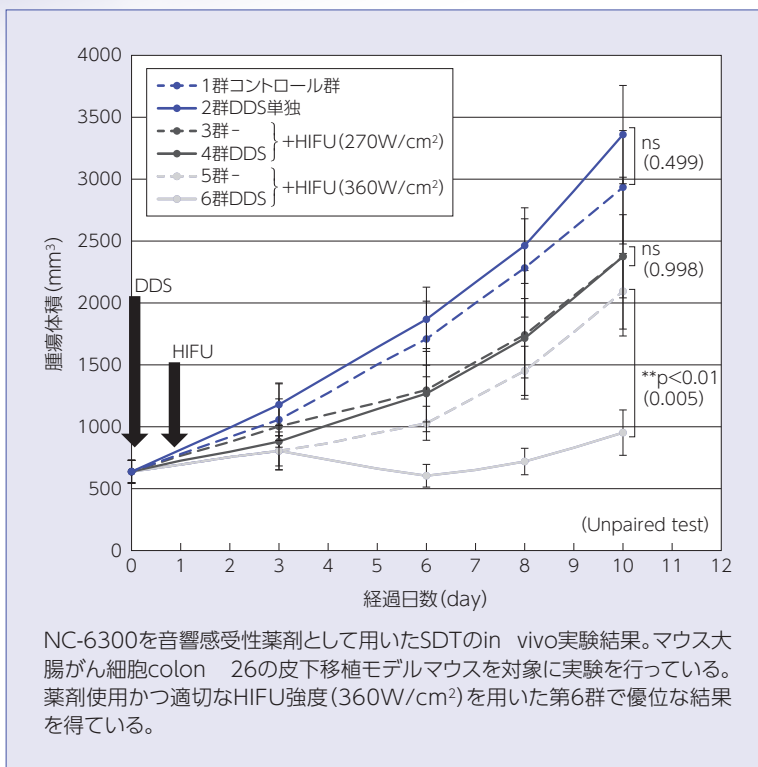


図2

質臓器腫瘍の治療が行われている。HIFU治療は単独で効果を示す一方で、生体組織や腫瘍の焼灼に高いエネルギーが必要であり、さらに超音波は空気存在で屈曲し、骨で反射するため意図しない部位に照射されるリスクを伴う。また従来の照射方式は1回の照射野が単軸直径3mm、長軸(深さ方向)10mmの回転楕円体と狭く、多数回照射で長時間の治療を要しているなどの問題点がある⁸⁾。

2. 音響力学的療法 (SDT) の原理

音響力学的療法SDTの開発は1980年代から始まり、作用機序の解明、音響力学的物質の同定に関する研究が行われてきた。本療法の効果は、超音波照射によってマイクロバブルが発生し圧壊す

る際に生じる1) マイクロジェットが細胞膜透過性の亢進を起こす⁹⁾、2) 高温高压によって同時に投与した音響感受性物質が励起され、励起状態が基底状態に戻る際に発生した活性酸素が腫瘍細胞傷害性を起こす¹⁰⁻¹³⁾、という2つの作用機序が考えられている。HIFUにこのようなSDTを組み合わせた治療法は、腫瘍集積性のある音響感受性薬剤を併用することでHIFU照射出力を低減させつつ腫瘍破壊効果を増強させ、HIFU治療のリスクであった治療部位以外への意図しない照射による正常細胞への影響を低減する目的で開発された。このSDTに必須となるキャビテーションを体内において確実に発生させるため、強力超音波パルス照射を組み合わせる新しいHIFU照射方法を開発した¹⁴⁻¹⁵⁾。さらにHIFU装置の国内開発により、従来の1点照射から、時分割照射技術を用い6角

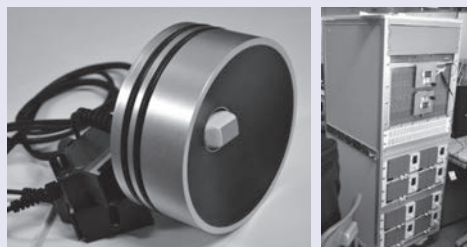
形の各頂点に配置した6つの円に照射することで照射範囲を拡大させ治療時間を短縮させることを可能にした¹⁶⁾。

3. 音響感受性物質について

東京大学の片岡らが開発したエピルピシンナノミセル(NC-6300)は、アントラサイクリン系薬剤であるエピルピシンをミセル化ナノ粒子に内包することにより、腫瘍への集積の増大、薬物放出のコントロールによる副作用の軽減を意図して開発された国産のDrug Delivery System (DDS) 薬剤である¹⁷⁾。NC-6300は主成分エピルピシン塩酸塩単独に比べて約4倍の腫瘍集積性を示し、現在乳がん治療応用に向けた治験第I相試験では170mg/m²までの忍容性が認められ、最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)及び第II相試験推奨用量(recommended phase 2 dose: RP2D)は170mg/m²と決定されている¹⁸⁾。我々は、マウスを用いNC-6300を音響感受性薬剤として用いたSDTの効果を報告している。NC-6300が抗腫瘍効果を示す用量の1/6 (2.5mg/kg) 量の薬剤にHIFUを併用し、マウス大腸がん細胞colon 26の皮下移植モデルマウス、及びヒト膵がん細胞MIA-PaCa 2皮下移植モデルマウスにおいて薬剤単独やHIFU単独に比較し有意に腫瘍増大抑制効果を示した¹⁹⁾。

4. 疾患動物に対するSDT

この結果をもとに我々は、疾患愛玩犬3頭に対し薬剤投与量を標準ヒト投与量換算比の1/10、HIFU照射強度をヒトHIFU単独治療時の1/10～1/30としてSDT動物試験研究を行った(鳥取大



開発したHIFU関連装置。(A) 128ch HIFUトランスデューサは各チャンネルの超音波出力に位相差を持たせることで、可変焦点位置を実現している。(B) 128ch HIFUアンプは位相差制御を実現するとともに、キャビテーションを積極的に作るトリガードHIFU照射に対応している。

図3

学動物臨床研究倫理審査委員会承認番号H27-001)。HIFU照射装置と位置決めロボットシステムは東北大学、株式会社日立製作所、株式会社デンソーと共同で開発した(図3、図4)。全症例とも術中・術後の全身状態、皮膚熱傷等の合併症は認めず、治療直後及び1週間後で臨床検査値に重篤な有害事象は認めなかった。患犬1(右骨盤部軟骨肉腫)は、術前、患肢の痙攣・浮上、3足歩行での跛行状態であったが、SDT施行後CT上腫瘍の縮小を認め、翌日より患肢の負重回数が増加、術後7日目にはほぼ正常の歩行・軽い走行まで回復した。患犬1に関しては、2ヶ月後に2回目のHIFU照射を行っている。患犬2(大腿骨遠位部骨肉腫)も術前の跛行症状はSDT施行10日後に症状が改善した。患犬3(肝細胞がん)は急速に増殖していた腫瘍の生長が抑制されたことを確認した。

5. 今後の展開

このように治療用量以下の薬剤と低照射出力エネルギーの集束超音波により相乗効果を期待する

医療機器医薬品複合治療SDTは、音響感受性物質が集積し、集束超音波が可能な範囲にある実質臓器の病変に応用可能である。原理的には薬剤の種類や投与量、HIFUの照射強度といったパラメーターを最適化することでほとんどの固形がんに適応できる可能性が高い。

本抄録で報告したマウス実験、疾患動物臨床試験の結果を受け、2017年5月より、切除不能難治がんの膵がん・胆道がん、また標準治療後のこれらのがんの再発に対し、東京医科大学消化器内科、東京女子医科大学消化器内科と共同でSDTの安全性を確認する臨床試験を行っている。SDTが、これら難治性がんの治療法の一つとなるよう、研究開発を引き続き行っていく。

謝辞

本研究の一部は、最先端研究開発支援(FIRST)プログラム・ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション、AMED未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業・安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発、AMED医療機器開発研究推進事業・集束超音波治療機器とドラッグデリバリーシステムを組合せた音響力学的療法の実用化開発、によって実施された。



疾患動物治療に用いたHIFU装置。図3で述べたHIFUトランスデューサを6軸ロボットが支持、精密なHIFU照射を実現する。

図4

略 歴

- 2006年3月 早稲田大学大学院理工学研究科生命理工学専攻博士後期課程 修了
博士(工学)
- 2003年10月 早稲田大学大学院理工学研究科 客員研究助手
- 2006年4月 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構生命医療工学研究所 客員研究助手
- 2009年4月 早稲田大学理工学術院総合機械工学専攻 次席研究員
- 2010年4月 東京農工大学工学府機械システム専攻 特別研究助教
- 2010年11月～ 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 特任助教
- 2016年5月～ 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 特任講師

所属学会：日本機械学会、日本ロボット学会、計測自動制御学会、生体医工学会、日本コンピュータ外科学会、日本脳神経外科学会、IEEE手術支援ロボット、治療室インテグレーションの研究開発に従事。インテリジェント手台 iArmS の開発、スマート治療室の開発などを行う。日本機械学会賞論文(2013)、第6回ロボット大賞サービスロボット部門「優秀賞」(2014)、平成26年度日本生体医工学会荻野賞(2015)、第29回中日産業技術賞中日新聞社賞(2015)、グッドデザイン賞(2016)などを受賞。

参考文献

1. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer*. 2007; 14 (1): 55-8.
2. 祖父尼 淳、森安 史典、佐野 隆友、他：切除不能肝癌に対する強力集束超音波治療. *肝臓*. 2015; 30 (2): 199-209.
3. Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, et al. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (28): 9570-7.
4. Vidal-Jove J, Perich E, del Castillo MA. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem*. 2015; 27: 703-6.
5. 藤原新也、宮地克彦、本合泰、他：肝細胞癌に対する超音波映像下ラジオ波焼灼療法で形成されるバブル像と凝固形状の相関性の検討. *肝臓*. 2005; 46 (7): 443-4.
6. Illing RO, Kennedy JE, Wu F, et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer*. 2005; 93: 890-5.
7. Chen L, Wang K, Chen Z, et al. High intensity focused ultrasound ablation for patients with inoperable liver cancer. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62 (137): 140-3.
8. Furusawa H, Namba K, Thomsen S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness. *J Am Coll Surg*. 2006; 203: 54-63.
9. Leighton, T.G. Ultrasound in food processing. Chapter 9: The principles of cavitation: Thomson Science, London, Blackie Academic and Professional. 1997; 151-182.
10. Yasuda J, Yoshizawa S, Umemura S. Efficient generation of cavitation bubbles and reactive oxygen species using triggered high-intensity focused ultrasound sequence for sonodynamic treatment. *Jpn J Appl Phys*. 2016; 55: 07KF24-1-5
11. Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, et al. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound. *Jpn J Cancer Res*. 1989; 80: 219-222.
12. Umemura S, Yumita N, Nishigaki R, et al. Mechanism of cell damage by ultrasound in combination with hematoporphyrin. *Jpn J Cancer Res*. 1990; 81: 962-6.
13. Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, et al. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180. *Jpn J Cancer Res*. 1990; 81: 304-8.
14. Yasuda J, Miyashita T, Taguchi K, et al. Quantitative assessment of reactive oxygen sonochemically generated by cavitation bubbles. *Jpn J Appl Phys*. 2015; 54 (7S1): 07HF21
15. Umemura S, Yumita N, Okano Y, et al. Sonodynamically-induced in vitro cell damage enhanced by adriamycin. *Cancer Lett*. 1997; 121: 195-201.
16. Goto K, Takagi R, Miyashita T, et al. Effect of controlled offset of focal position in cavitation-enhanced high-intensity focused ultrasound treatment. *Jpn J Appl Phys*. 2015; 54 (7S1): 07HF12.
17. Takahashi A, Yamamoto Y, Yasunaga M, et al. NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, extends the antitumor effect and reduces the cardiotoxicity of epirubicin. *Cancer Sci*. 2013; 104 (7): 920-5.
18. Mukai H, Kogawa T, Matsubara N, et al. A first-in-human Phase I study of epirubicin-conjugated polymer micelles (K-912/NC-6300) in patients with advanced or recurrent solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017 Jan 4. doi: 10.1007/s10637-016-0422-z. [Epub ahead of print]
19. Maeda M, Muragaki Y, Okamoto J, et al. Sonodynamic Therapy Based on Combined Use of Low Dose Administration of Epirubicin-Incorporating Drug Delivery System and Focused Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2017; 43 (10): 2295-301.